

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE 653

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'état)

PAR

Arthur NEUMANN

né le 16 Mars 1912 à Dobrun (Roumanie)

CONTRIBUTION à L'ÉTUDE de la MALADIE DE PELGER

(Anomalie nucléaire familiale des leucocytes
neutrophiles)

Président : M. BESANÇON, Professeur.

Editions Pierre Bossuet
8, rue N.-D.-des-Champs
PARIS (VI°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'état)

PAR
Arthur NEUMANN

né le 16 Mars 1912 à Dobrun(Roumanie)

CONTRIBUTION à L'ÉTUDE de la MALADIE DE PELGER

(Anomalie nucléaire familiale des leucocytes
neutrophiles)

Président : M. BESANÇON, Professeur.

Editions Pierre Bossuet
8, rue N.-D.-des-Champs
PARIS (VI°)



LE DOYEN ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) ...	Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES ...	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) ...	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS ...	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE ...	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique obstétricale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR-VALEE-		VELTER	
RY-RADOT ...			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique médicale.
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL ...	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEMARD	Radiologie clinique.
PEILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE, A MON PERE

A MON FRERE

AUX MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
FERNAND BEZANÇON

Professeur de clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Laënnec,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

*dont je suis fier d'avoir été l'externe
et qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR

GEORGES BASCH

Médecin des Hôpitaux de Paris,

*dont l'accueil et l'enseignement faits
dans son service nous resteront inou-
bliables. Qu'il veuille trouver ici l'ex-
pression de nos sentiments de grati-
tude et de profond attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ

PAUL CHEVALLIER

Médecin de l'Hôpital Cochin,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

*qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a guidé de ses conseils
bienveillants. Témoinage de notre
grande reconnaissance et de notre
profond respect.*

*A MES MAÎTRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HÔPITAUX DE PARIS*

E X T E R N A T :

PROFESSEUR AGREGÉ HEITZ-BOYER

PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

DOCTEUR GEORGES BASCH

DOCTEUR R. J. WEISSENBAUGH

DOCTEUR RAYMOND BERNARD.

INTRODUCTION

Dans une communication faite en 1928 à la « NEDERLANDSCHE ZIEKTEKUNDIGE VEREENIGUNG » l'hématologiste hollandais PELGER, signalait pour la première fois l'existence chez deux de ses malades, d'une anomalie sanguine, dont le caractère principal résidait en une structure particulière du noyau des globules blancs de la série neutrophile.

La mort qui surprit PELGER la même année, l'empêcha de reprendre de nouvelles recherches, et ce fut son ami le pédiatre hollandais HUET, qui fit la première étude approfondie et s'attacha à démontrer le caractère familial et héréditaire de cette maladie.

Après HUET, les hématologistes allemands s'occupèrent plus activement de la question. SCHILLING en 1933, donna au syndrome le nom de « PELGERSCHE familiale Kernanomalie », anomalie nucléaire de PELGER, pour honorer la mémoire de PELGER et découvrit de nombreux cas dans d'autres pays que la Hollande, comme l'Allemagne, la Suisse, la Tchéco-slovaquie. ZUNDEL, dans un article paru dans les *Folia hæmatologica*, fit connaître la maladie aux hématologistes des autres pays.

En France, il fut publié un seul cas, par le professeur agrégé Paul CHEVALLIER, en collaboration avec

Mme Z. ELY à propos d'une malade hospitalisée dans son service à l'hôpital Cochin.

Cette découverte ne fut d'ailleurs faite que grâce à l'examen de sang auquel sont soumis systématiquement tous les malades, dans le service de notre Maître CHEVALLIER. Cette malade, comme nous le verrons ailleurs, était atteinte d'une lichenification avec dermite jambière, post-phlébitique.

Il nous a donc paru intéressant, à propos de l'observation de notre Maître Paul CHEVALLIER, de reprendre l'étude de tous les cas de maladies de PELGER, publiés jusqu'à présent et d'en faire l'objet de notre thèse.

En effet, cette maladie pour être rare, n'est pas exceptionnelle et peut exister dans tous les pays. Si les cas les plus nombreux furent publiés en Hollande, c'est parce que les recherches de PELGER y furent connues plus tôt, mais au fur et à mesure que ses idées prenaient plus de diffusion, de nombreux cas furent découverts dans d'autres pays, donnant à ce syndrome un caractère d'universalité.

Cette anomalie sanguine existe certainement depuis longtemps. Mais ces images rencontrées au cours de milliers d'examens de sang pratiqués aujourd'hui couramment, ont dû être faussement interprétées et attribuées, comme nous le verrons plus loin, à des infections latentes.

Cependant cette formule globulaire avec ses particularités une fois saisie, exclut tout autre doute et permet de ne plus retomber dans l'erreur.

CHAPITRE I.

DE LA PRESENTATION ET DE LA STRUCTURE NUCLEAIRE DES GLOBULES BLANCS DE LA SERIE NEUTROPHILE A L'ETAT NORMAL

Avant d'entreprendre l'étude détaillée des caractères des leucocytes neutrophiles au cours de ce syndrome, nous avons jugé nécessaire de faire une courte description de ces globules tels qu'ils se présentent à nous à l'état normal.

Nous savons aujourd'hui que les leucocytes neutrophiles, c'est-à-dire les granulocytes dérivent de la moëlle osseuse. Leur généalogie peut se résumer brièvement ainsi : Moëlle osseuse — Myéloblaste — Promyélocytes — Myélocytes — Métamyélocytes ou Polynucléaires jeunes à noyau unique — Polynucléaires à noyaux multiples.

Si nous examinons le sang d'un sujet normal avec une leucocytose à 6000, nous trouverons les chiffres à peu près suivants : sur 100 globules blancs : Basophiles 1, Eosinophiles 3, Leucocytes neutrophiles : myélocytes 0, Polynucléaires jeunes à noyau arrondi 1, Polynucléaires jeunes à noyau en forme de bâtonnets, 3 — Polynucléaires à noyau segmenté 63 — Lymphocytes 25 — Monocytes 6.

Les polynucléaires neutrophiles à noyau pluri-seg-

mentés, constituent donc normalement la grosse majorité des globules blancs.

Les granulocytes non segmentés, par contre, traduisent dans la formule d'ARNETH, tantôt un état juvénile, tantôt un état de dégénérescence, de la cellule. Ainsi le noyau quelque peu hypertrophié d'un granulocyte jeune, le noyau boursoufflé, déchiqueté, et comme lessivé d'un granulocyte atteint de dégénérescence, exprime dans la formule d'Arneth, très nettement, cet état de renouvellement et de destruction des polynucléaires.

Voici maintenant ce qu'on désigne sous le nom de formule d'ARNETH :

ARNETH dans les maladies toxi-infectieuses entreprit une numération spéciale des polynucléaires neutrophiles. Il prit 100 leucocytes neutrophiles différents entre eux par la forme, la dimension, le nombre de segments de leur noyau et les divisa en cinq classes principales dont chacune était divisée en plusieurs sous-classes. Ces sous-classes ARNETH les inscrivit schématiquement de gauche à droite, c'est-à-dire de 1 à 100, chaque leucocyte correspondant à un chiffre.

Ainsi donc, le leucocyte jeune à noyau unique peu différencié correspondait aux chiffres initiaux, les leucocytes à noyau segmenté aux chiffres terminaux, suivant qu'il y ait prédominance de chiffres initiaux ou terminaux, on dit qu'il y a déviation à gauche ou à droite de la formule d'ARNETH.

La déviation à gauche de la formule d'ARNETH sur laquelle nous allons revenir souvent, se voit surtout dans

les infections graves ou par suite d'une destruction intense des polynucléaires neutrophiles il y a abondance de formes jeunes destinées à remplacer les leucocytes détruits. C'est donc une déviation par « régénération globulaire ».

Ajouton enfin que la théorie d'ARNETH sur la forme du leucocyte neutrophile, qui d'après lui est uniquement une question d'âge ou d'usage, a été violemment combattue par l'hématologiste allemand SCHILLING qui justement, à propos de la Maladie de PELGER, déclare que dans la forme leucocytaire il faut tenir compte aussi, d'un facteur constitutionnel. Il cite à l'appui de cette conception, le fait que les granulocytes présentent une forme particulière dans chaque espèce animale.

Et comme conclusion, SCHILLING ajoute que l'activité cytoplasmique de la moëlle osseuse, dépend certainement de modifications d'ordre général, peut-être hormonal.

CHAPITRE II.

CARACTERES GENERAUX DE LA MALADIE DE PELGER

A. — Particularités de la forme et de la structure du noyau des leucocytes neutrophiles.

Nous n'avons malheureusement pas en main la première description telle qu'elle a été faite par PELGER lui-même et nous sommes obligé d'emprunter celle de son ami et successeur HUET.

Voici comme ce dernier définit les caractères des granulocytes dans cette maladie :

1° — Il y a une forte déviation à gauche de la formule d'ARNETH, la plupart des granulocytes ont un aspect jeune, un noyau unique, en forme de bâtonnet court et trapu.

2° — La forme de ces noyaux est toujours la même, à beaux contours réguliers avec une légère incurvation latérale au milieu.

3° — Dans les quelques leucocytes segmentés rencontrés, le noyau a toujours la même forme particulière. Il est constitué par deux fragments réunis entre eux par un filet mince donnant l'impression de résulter de l'incurvation latérale très prononcée du noyau en forme de bâtonnet.

Cette particularité se rencontre également chez les éosinophiles et les basophiles.

4° — En cas d'infection, le nombre de leucocytes augmente comme d'habitude, mais toujours avec prédominance de cellules non segmentées.

A cette description schématique nous ajouterons les faits observés par les différents auteurs qui s'étaient occupés de la question depuis. En effet, l'image est depuis que PELGER la signala pour la première fois, toujours restée la même.

Dans les cellules non segmentées, le noyau est tantôt complètement rond, tantôt réniforme ou recourbé en petit croissant, tantôt allongé en bâtonnet trapu à extrémités arrondies. Les parois nucléaires sont remarquablement lisses en comparaison des polynucléaires habituels dont les noyaux se hérissent fréquemment d'aspérités, d'angles ou parfois d'appendices.

Ce qui contraste précisément avec cette forme juvénile du noyau, c'est leur structure compacte, la densité de la chromatine qui est fortement colorée, leur donnant un aspect de maturité complète.

Au niveau des polynucléaires segmentés, on retrouve la même tendance à l'effacement des angles, à s'arrondir, à se mettre en boule. Tantôt les deux segments arrondis en sphères égales et nettement séparés ont un aspect bi-gemminé, tantôt réunis par un pont nucléaire tendu ont un aspect en bissac. Parfois l'un des segments seul s'est arrondi, l'autre étant encore allongé ou ovalaire.

Le protoplasma des neutrophiles est remarquable-

ment normal. Les granulations extrêmement fines sont réparties de façon égale et donnent à ce protoplasma une teinte homogène d'un rose pâle.

Au niveau des éosinophiles, on retrouve une structure nucléaire analogue et ZUNDEL dans son article, en fait une étude approfondie.

On sait en effet que l'éosinophile normalement à l'encontre du neutrophile, se présente avec un noyau formé de deux segments arrondis et à dimensions égales. On peut ainsi rien que d'après sa forme nucléaire, facilement distinguer un éosinophile d'un neutrophile avec ses segments nucléaires inégaux et irréguliers. Lorsque, ce qui est beaucoup plus rare, l'éosinophile se présente avec un noyau formé de 3 segments, il s'agit dans ce cas, d'une petite masse nucléaire faisant un pont tendu entre les deux premiers segments. Les éosinophiles jeunes ont un noyau arrondi ou en forme de bâtonnet à renflement terminal.

Les éosinophiles ne sont pas modifiés dans la maladie de PELGER, seulement leur pourcentage varie dans le sens d'une déviation à gauche. Ce qui frappe ZUNDEL c'est la ressemblance entre les noyaux des éosinophiles et ceux des neutrophiles tels qu'on les voit dans la maladie de PELGER.

Il en conclut que dans ce syndrome, il ne s'agit pas seulement d'une déviation à gauche héréditaire de la formule d'ARNETH, mais d'un défaut de croissance des neutrophiles, dont le noyau se scinde suivant le même mécanisme que celui des éosinophiles.

B. — LES OBSERVATIONS.

Nous reproduirons exactement les différentes observations publiées jusqu'à ce jour, car de leur histoire se dégagent nettement les autres caractères de la maladie.

Parmi les deux premiers cas signalés par PELGER, l'un concernait une jeune femme morte d'une pneumopathie aigüe au cours d'un tableau de cachexie progressive, dont on n'a d'ailleurs pas pu déterminer l'origine.

Le second malade était un homme également mort et qui était atteint d'une tumeur de la rate. Le produit de sa ponction splénique, inoculé au cobaye, avait provoqué sa tuberculinisation. D'autres renseignements manquent.

PELGER en communiquant ces deux cas, était d'avis que leur anomalie sanguine était en rapport avec une infection tuberculeuse latente cliniquement non dépis-table.

C'est à HUET que nous devons les premières observations complètes. Nous verrons qu dans son premier cas il s'agit d'une fillette de 7 ans qui se trouva d'être la nièce de la malade de PELGER. Ceci incita HUET à penser à une anomalie familiale et à soumettre systématiquement tous les autres membres de la famille à l'examen de sang ; les événements ne lui ont pas donné tort car il put retrouver la maladie chez la grand'mère, la mère, les deux sœurs et les deux frères de la mère.

Tous ces sujets étaient d'ailleurs parfaitement sains et ne présentaient aucun antécédent pathologique notable.

HUET put ainsi réfuter l'idée de PELGER d'une origine tuberculeuse et en même temps démontrer le caractère familial et héréditaire de la maladie.

OBSERVATION I. — (HUET) — Fillette de 7 ans admise au sanatorium pour hémoptysie.

Dans les antécédents une bronchite à 8 semaines, coqueluche et pneumonie à 3 ans. Le grand-père tuberculeux chronique avait été en contact avec l'enfant. La mère est atteinte de dilatation des bronches. 5 sœurs et frères bien portants dont 3 ont une cuti-réaction à la tuberculine, positive, deux autres négative. La petite malade, à part une cuti-réaction à la tuberculine fortement positive, ne présentait absolument rien à l'examen clinique. Percussion et auscultation négatives ; à la radiographie aucune modification de l'ombre hilare. T°. normale, examen de crachats négatif. Diagnostic probable : Bronchite chronique avec dilatation des bronches due à la pneumonie post-coqueluchoïde. Voici sa formule leucocytaire :

Baso. 1/2 — Eosinophiles 4 — Lymphocytes 41
Monocytes 5 — Polynucléaires à noyau bisegmenté 22 — Polynucléaires à noyau unique
forme de bâtonnets 21.

Les examens de sang plusieurs fois répétés, montraient toujours la forte déviation à gauche et la forme particulière des noyaux des polynucléaires neutrophiles, ce qui était en contradiction avec l'état général de la petite malade qui s'améliorait progressivement. C'est en trouvant que la petite malade était la nièce de la malade de PELGER, qu'HUET entreprit l'examen des au-

tres membres de la famille comme nous l'avons vu, avec succès.

OBSERVATION II. — (HUET). — Fillette de 7 ans, atteinte de mal de Pott dorso-lombaire avec abcès de la gaine du psoas. La forte déviation à gauche fut attribuée au moment de son entrée à la tuberculose. L'enfant quitte l'hôpital au bout de 3 ans, mais avec une formule leucocytaire inchangée. Elle revient après plusieurs mois pour récurrence de l'abcès et on pensa à ce moment là que la formule qu'elle avait présenté à son départ, avait été l'expression d'un état infectieux latent malgré la guérison clinique apparente. L'abcès a cependant guéri au bout de quelques mois, sans qu'il y ait eu nécessité de ponctionner et la forte déviation à gauche de la formule d'ARNETH persistait toujours.

C'est alors qu'en pensant au cas précédent, HUET à la suite d'un examen détaillé, découvrit les leucocytes du type PELGER. Voici sa formule leucocytaire, faite à deux reprises différentes :

28.11.1927. — Leucocytes 11.000 — Baso. 0 — Eosinophiles 1 — Lymphocytes 46 — Monocytes 9 — Polynucléaires neutrophiles : à noyau unique 21 — à noyau bisegmenté 22.

18.7.29. -- Leucocytes 8.000 — Baso. 1/2 — Eosinophiles 1 — Lymphocytes 66 — Monocytes 3 — Polynucléaires à noyau unique 19 — à noyau bisegmenté 10. —

Les autres membres de la famille présentèrent la même anomalie sanguine, cependant chez 4 sur 7, on trouvait également des leucocytes pluri-segmentés.

OBSERVATION III. — (HUET) — Homme de 27 ans, admis au sanatorium pour hémoptysies, mais qui déjà auparavant avait présenté de l'asthénie, de l'amaigrissement, une expectoration assez abondante. Poids corporel 77 kg. pour une taille de 1 m. 72. La T° un peu élevée au début redevient rapidement normale. Rien à la percussion ni à l'auscultation. A la radiographie, légère opacité du parenchyme pulmonaire au niveau de la base gauche. Examen de crachats négatif. Cuti-réaction à la tuberculine fortement positive. Formule leucocytaire :

Leucocytes 5.950 — Baso. 1/2 — Eosinophiles 1
— Polynucléaires neutrophiles à noyau unique
24 — noyau bisegmenté 37 — Lymphocytes 24
— monocytes 13. —

Dans ce cas également, les leucocytes à noyau unique en forme de bâtonnets courts et ceux à noyau bisegmentés, présentaient l'aspect typique.

La mère du patient, deux frères et trois sœurs, et un enfant d'une sœur, présentèrent la même formule.

Les observations de HUET si instructives, sont suivies d'autres : Le médecin hollandais BURGER envoie à SCHILLING les préparations de sept personnes appartenant à deux familles différentes. Dans l'une des deux familles on a pu suivre la maladie à travers trois générations.

OBSERVATION IV. — (WEIGELDT-SCHILLING). — Malade âgée de 40 ans, psychopathe, chez laquelle une forte déviation à gauche, fut constatée à plusieurs reprises sans signes cliniques susceptibles de l'expliquer. Le médecin traitant se demandait s'il n'y avait pas là l'effet

d'une infection antérieure qui se prolongeait de façon occulte. Formule leucocytaire : Basophiles $1/2$ — Eosinophiles 1 — Polynucléaires neutrophiles non segmentés 53, bisegmentés 16 — Lymphocytes 25 — Monocytes 4.

SCHILLING à qui ce cas fut signalé, fit rapidement le diagnostic de maladie de PELGER et la retrouva également chez deux sœurs de la malade, qui étaient parfaitement bien portantes.

Il s'agit là du premier cas décrit en Allemagne.

OBSERVATION V. — (UNDRITZ-SCHILLING). — C'est un cas signalé par un médecin suisse. — Jeune fille de 23 ans avec lésions de tuberculose pulmonaire unilatérale en voie de guérison et chez laquelle la permanente déviation à gauche de la formule leucocytaire, une fois de plus n'était pas en rapport avec son état général.

Formule leucocytaire : Baso. $1/2$ — Eosinophiles 2 — Polynucléaires neutrophiles non segmentés 49 — Bisegmentés 13 — Lymphocytes 20 — Monocytes 13.

OBSERVATION VI. — (ZUNDEL). Malade (Otto N.) âgé de 50 ans, et qui vient consulter pour un sarcoïde de BOECK. Il s'agit donc de nouveau d'un malade porteur d'une lésion qu'on attribue généralement au bacille de Koch.

L'examen de sang montre une légère anémie, une leucocytose à 11.250, une déviation à gauche avec 3 cellules jeunes, 12 avec noyau en forme de bâtonnets et 42 cellules segmentées. Formule sanguine qui somme toute cadre assez bien avec le tableau général de la

maladie présentée par le sujet. Ce sont cependant quelques particularités des leucocytes neutrophiles qui firent conclure ZUNDEL autrement et l'amènèrent à poser le diagnostic de maladie de PELGER.

En effet, les leucocytes non segmentés étaient caractéristiques et sur les 42 cellules segmentées, il n'y en avait que 4 qui avaient plus de 3 segments.

De nombreux membres de cette famille purent également être identifiés comme porteurs de la maladie. Sur 13 personnes, il y eut 7 avec résultat positif, chez 6 il fut négatif.

A part le malade atteint de sarcoïde de BOECK et d'un autre frère diabétique, tous les autres étaient bien portants.

OBSERVATION VII. — (Paul CHEVALLIER et Z. ELY). — Il s'agit là du premier et unique cas publié en France.

M. Mad., âgée de 41 ans, hôtelière, est atteinte depuis 2 ans de deux larges plaques de lichenification occupant la face interne des cuisses. On pourrait croire au premier abord, en raison de l'aspect typique des éléments, à un lichen-plan, mais leur groupement en grandes colonies ne permit pas de trancher le diagnostic.

L'examen histologique fait par M. CIVATTE a montré tous les caractères d'une lichenification avec hyperkératose et hyperacanthose épidermiques, et dans le derme des infiltrats s'épaississent autour des vaisseaux et descendent assez bas. L'infiltrat est surtout hystocytaire. Il existe de plus, au niveau de la jambe droite,

dans la région malléolaire, une dermite chronique ulcéreuse. L'interrogatoire de la malade, ne révèle rien de particulier, qu'une sensibilité à certains aliments qui déclencheraient des crises d'urticaire et une tendance très prononcée à l'obésité.

Cette obésité toujours croissante, ne semble pas être l'effet d'excès alimentaires, si l'on croit la malade qui affirme qu'elle mange très peu. Mais elle doit beaucoup boire.

L'examen clinique ne décèle d'anormal qu'une tension artérielle à 17-12. Dans ses antécédents, on note une appendicite opérée il y a 30 ans et suivie d'une phlébite grave, plus récemment une grippe et un épisode pulmonaire. Rien dans les antécédents héréditaires.

Suc gastrique à l'histamine, le 10.1.35 : Acl libre 3,4, Ac total 9,8 ; Cl total 5,6 ; Gastrocopie le 27.1 : Muqueuse normale. Urée sanguine 0,31 ; constante uréo-sécrétoire 0,008.

Sang : GR. 4.016.000 et 3.883.000 ; Hg. 80 ; Vg. 0,99 et 1,02 ; réticuloendocytes 2 et 3 % ; Plaquettes : 260.000 ; et 324.000.

GB : 12.000 et 7.800 ; Neutrophiles : 72 1/2 ; 56 1/2 ; (ARNETH 71,28,1, 0, et 68, 32, 0, 0, 0.) éosinophiles 1 et 2,5 Basophiles 0 et 2,5 ; Lymphocytes 4 et 3 ; Monocytes 22 5 et 32,5.

Coagulation 16' ; rétraction normale. Saignement 7' ; Iacet négatif. Sérum abondant de couleur normale.

L'examen hématologique montre donc ici également une déviation à gauche marquée, de la formule d'ARNETH.

Sur 100 polynucléaires, 28 en effet étaient seulement segmentés et parmi ceux-ci, un seul avait plus de deux noyaux.

Un second examen hématologique permit de constater la persistance de cette importante déviation et de préciser les particularités de forme et de structure des noyaux des granulocytes, permettant ainsi de faire le diagnostic certain de maladie de PELGER.

Il est regrettable qu'à propos de ce seul cas signalé en France, on n'ait pas pu examiner la famille de la malade qui habitait en province.

C. — *RESUME DES OBSERVATIONS*

Ces observations sont particulièrement instructives non seulement par la constance des signes caractéristiques des leucocytes neutrophiles, sur lesquels nous n'alions pas revenir, mais par leur histoire même, car tous ces cas furent des découvertes faites successivement par les différents auteurs.

Lorsque PELGER fit la description de ces deux premiers cas, il les attribua à la tuberculose. En hématologiste convaincu de la nécessité et de l'importance pratique de soumettre systématiquement chaque malade à un examen de sang, il croyait y trouver une explication de la modification de la formule leucocytaire.

Bien que PELGER se soit trompé, nous voyons dans la suite que tous les cas de cette anomalie sanguine furent diagnostiqués chez des sujets atteints de lésion tuberculeuse ou chez lesquels on soupçonnait des lésions dues au bacille de Koch.

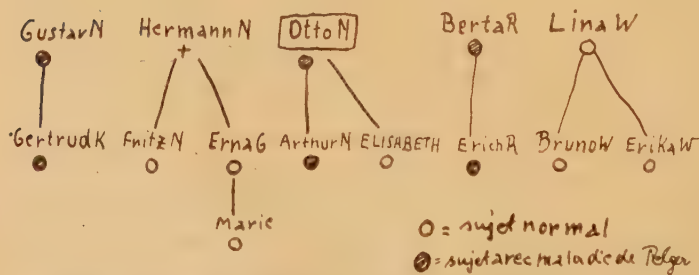
Aujourd'hui, nous savons que la maladie peut se voir chez des sujets parfaitement sains et ne s'accompagner d'aucun trouble spécial de la santé.

Une autre particularité de cette maladie si bien illustrée par les observations précédentes, et sur laquelle nous insistons, c'est son caractère familial et héréditaire.

Elle atteint femmes et hommes, indifféremment mais épargne cependant certain nombre de membres d'une même famille.

Un exemple particulièrement frappant est donné par la famille étudiée par ZUNDEL et dont il a fait le schéma suivant :

Famille prussienne



Dans l'une des deux familles hollandaises étudiées par SCHILLING, on a pu suivre la maladie à travers trois générations du grand-père au petit-fils.

Il ne s'agit donc pas non plus d'une hérédité matriarcale comme on l'avait cru au début, mais d'une transmission se faisant suivant les règles mendéliennes. (SCHILLING).

Jusqu'à maintenant on n'a pas encore rencontré de cas où la maladie ait disparu dans toute une famille chez les membres de la même génération.

Quant à la question de la valeur physiologique de ces lucocytes neutrophiles, soulevée par HUET, et par ZUNDEL, il est impossible de pouvoir se prononcer.



CONCLUSIONS

La Maladie de PELGER est une anomalie sanguine caractérisée par une forte déviation à gauche de la formule d'ARNETH et par une structure particulière des noyaux des leucocytes neutrophiles.

Ces noyaux, malgré leur forme jeune en bâtonnets courts, hypertrophiés, ou en bissac, donnent cependant un aspect de maturité complète à cause de la densité de leur chromatine qui est compacte et forment colorée.

Elle est familiale, héréditaire et peut se rencontrer indifféremment chez les membres d'une même famille qu'ils fussent sains ou malades.

Du point de vue pratique, il importe surtout de ne pas faire de confusion et d'interpréter des formules pareilles, comme la traduction d'une infection grave.

Parmi les diverses familles étudiées jusqu'à maintenant, 6 furent observés en Hollande (PELGER, HUET, VOS et HELIENDORN, BURGER), 2 en Allemagne (SCHILLING et WEIGELDT, ZUNDEL), 1 en Suisse (UNDRITZ-SCHILLING), 1 en Tchéco-Slovaquie (SCHILLING). Un seul cas fut signalé en France (P. CHEVALIER et Z. ELY).

Cette maladie est certainement moins exceptionnelle qu'on ne le croit. Pour la reconnaître il faut savoir distinguer ses quelques caractères particuliers et nous serions heureux si, par ce modeste ouvrage, nous avons pu contribuer à la faire connaître davantage.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
M. BESANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- 1° PELGER : Nederlandsche Ziektkundige Vereeniging, 1928.
 - 2° — HUET : Klinische Wochenschrift, 1932.
 - 3° SCHILLING : Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1933, p. 724.
 - 4° ZUNDEL : Folia Hæmalologica, Bd 54, Heft 1, p. 1-7.
 - 5° Paul CHEVALLIER et Z. ELY : Sur un cas d'anomalie nucléaire du type Pelger, *Le Sang*, 1936, p. 398.
 - 6° SCHILLING : Das Blutbild, Gustav Fischer, Jena 1933.
 - 7° ARNETH : Blutlehre, 1920.
-

